

Summary

IMMUNOLOGICAL INVESTIGATION OF CENTRAL LYMPH AND PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH MALIGNANT GROWTH BEFORE AND AFTER RETROGRADE ENDOLYMPHATIC POLYCHEMOTHERAPY

S.R. Rasulov, D.Z. Zikiryojaev

Under the generalization of tumour process the tendency to decreasing the number of T- and B-cells, increasing T-suppressors and immunoglobulines, especially IgG and IgM. It was shown that in patient with cancer of mammalian gland, stomach, lung and pancreas of III-IV stages there are increased number of T-suppressors (66,7%), apoptosis (70%), NK-cells (70%) and Ig (54,5-72,2%); increased number of T-helpers (90%), T-cells (50%) and receptors to IL-2 (60%). After the treatment there was increasing number of T-cells, T-helpers, NK-cells and IL-2, and decreasing apoptosis were observed. The authors made immunological investigation of central lymph first. They showed that indexes of T- and B-lymphocytes, and T-suppressors in central lymph was less than in blood of patients with malignant tumours, although the number of T-helpers was more in lymph.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА "КСАЛАКОМ" ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Ю.С. Астахов, Г.Н. Логинов, Е.Л. Акопов, С.Д. Гозиев

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П.Павлова

Введение. В последние годы в офтальмологическую практику внедрены новые гипотензивные лекарственные препараты. Среди них одним из наиболее перспективных направлений представляется использование фиксированной комбинации простагландинов и бета-адреноблокаторов [2, 3, 5, 8, 11, 14].

На данный момент, в Российской Федерации широкому кругу специалистов доступен только один зарегистрированный комбинированный препарат "Ксалаком" (0,005% латанопрост и 0,5% тимолол), влияние которого на системную гемодинамику изучено ещё недостаточно. А между тем известно, что местная монотерапия глаукомы бета-адреноблокатором (тимолол малеат) может вызывать ночью или усугублять системную гипотонию и служить фактором риска прогрессирования открытоугольной глаукомы (ОУГ) [9,12].

Исследования последних лет подтверждают значение сосудистого фактора [1, 9, 13]: как уровня, так и колебаний в течение суток системного артериального давления (АД) [15,16,18], особенно диастолического (ДАД) [17], в том числе и во время сна [14]), приводящих к снижению кровотока в сосудах, питающих диск зрительного нерва (ДЗН), к усугублению его ишемии и ухудшению полей зрения [10].

Цель. Исследовать влияние препарата "Ксалаком" на основные показатели внутриглазного давления, центральной и местной гемодинамики при лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Материалы и методы исследования. Проводилось амбулаторное наблюдение в течение 3 месяцев 30 пациентов (58 глаз) трудоспособного возраста (22 женщины и 8 мужчин, средний возраст 50,2±3,5), с ОУГ I - III ст. и умеренно повышенным внутриглаз-

ным давлением (ВГД) Ро от 22 до 26 мм рт. ст., получавших 0,5%-ный раствор тимолола 2 раза в сутки. В последующем пациенты переводились на комбинированную терапию препаратом "Ксалаком" - 1 раз в сутки вечером и наблюдались ещё 3 месяца.

Офтальмологическое обследование включало:

1. Визометрию с наилучшей коррекцией, статическую периметрию (Периком - "Оптимед", г. Москва), биомикроскопию, офтальмоскопию с помощью асферических линз, тонометрию по Гольдману, электрононографию (Офтальмотонограф ОТГ-1, АО "ВНИИМП - ВИТА", г. Москва), реоофтальмографию (Реограф Мицар - Рео, ООО "Мицар" г. Санкт - Петербург), ретинальную томографию диска зрительного нерва (HRT-III Heidelberg Eng., Германия).

2. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили кардиомонитором для суточного мониторирования артериального давления "КАРДИОТЕХНИКА-04-АД1 и АД-3" (ЗАО "ИНКАРТ", г. Санкт-Петербург).

В соответствии с исходным уровнем АД было выделено 2 группы:

I группа - 18 пациентов с нормальным АД, II группа - 12 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1 степени без лечения. Диагноз АГ устанавливался по классификации уровня АД, принятой ВОЗ-МОАГ-1999 г. (см. таблицу 1).

Таблица 1

Классификация АГ (ВОЗ-МОАГ 1999 г.)

Данные Группы	Острота зрения		Периметрия* Количество скотом				Тонометрия мм.рт.ст. (Po)*		Тонография				Реография Rq %о*	
			Относит.		Абсолют.				С* мм ³ /мин		КБ			
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
I	0,6	0,7	16	6	25	24	21	11	0,26	0,44	150	80	1,7	2,4
II	0,6	0,7	10	5	33	27	22	12	0,28	0,50	120	77	1,5	2,8

По спектру и выраженности сопутствующей соматической патологии различий между группами не было.

Отбор пациентов осуществлялся по разработанным для исследования критериям включения и исключения.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ:

1. Возраст от 40 до 60 лет.
2. Наличие первичной открытоугольной глаукомы I - III ст. с ВГД Ро от 22 до 26 мм рт. ст. на режиме: 0,5% тимолол малеат - 2 раза в сутки.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ:

1. Единственный зрячий глаз.
2. Острота зрения с наилучшей коррекцией меньше 0,5 из-за помутнения оптических сред и/или патологии сетчатки.
3. Сужение поля зрения до 5° и менее от точки фиксации.
4. Наличие воспалительных заболеваний переднего отдела глазного яблока.
5. Приём препаратов, которые могут исказить показатели, используемые для оценки

эффективности и безопасности лечения (влияющие на ВГД, АД и ЧСС): бета-адреноблокаторов, клонидина, ингибиторов карбоангидразы, кортикостероидов, сульфаниламидов и диуретиков.

6. Гиперчувствительность к тимололу и/или ксалатану.

7. Системные заболевания, являющиеся противопоказанием для назначения бета-адреноблокаторов.

Процедура мониторингирования продолжалась не менее 24 часов. С 8:00 до 23:00 измерения АД проводились с 15-минутными интервалами, с 23:00 до 08:00 - с 30-минутными интервалами. Основной акцент при оценке данных суточного мониторингирования АД мы делали на изучении ночных колебаний АД и ЧСС. Результаты расшифровывались с помощью компьютерной программы "КТ-Infinity", выпускаемой ЗАО "ИНКАРТ".

Данные офтальмологического обследования до и через 90 дней от начала исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты основных методов исследования (все показатели усреднены)

Категория АД	Классификация	
	Систолическое АД мм рт. ст.	Диастолическое АД мм рт. ст.
Оптимальное АД	<120	<80
Нормальное АД	<130	<85
Повышенное нормальное АД	130-139	85-89
Гипертензия 1 степени	140-159	90-99
Гипертензия 2 степени	160-179	100-109
Гипертензия 3 степени	_____ $\geq$ 180	_____ $\geq$ 110
Изолированная систолическая гипертензия	_____ $\geq$ 140	<90

* - статистически достоверно ($P < 0,05$).

Данные морфометрического исследования гейдельбергским ретинальным томографом: средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки изменилась в I группе от $0,15 \pm 0,08$ до $0,18 \pm 0,05$ мм и от $0,16 \pm 0,05$ до $0,18 \pm 0,05$ мм во II группе (статистически недостоверно).

Данные параметров суточного мониторингирования АД:

Из 30 пациентов, получавших 0,5% тимолол 2 раза в день, у 17 было выявлено избыточное снижение ДАД и брадикардия в ночное время (у 12 пациентов в I группе и у 5 пациентов во II группе).

После перехода на препарат "Ксалаком" СМАД, выполненное через 30 и 90 дней, показало отсутствие избыточного снижения ДАД и нормальные значения ЧСС (см. таблицу 3).

Результаты и их обсуждение. По остроте зрения - за весь период наблюдения отрицательной динамики в обеих группах отмечено не было.

Данные компьютерной периметрии в I и II группе показали незначительное умень-

шение количества относительных и абсолютных скотом. Ухудшения полей зрения за период наблюдения отмечено не было.

В течение всего срока наблюдения у пациентов, получавших ксалаком, было отмечено стойкое снижение ВГД. Уровень его составил в среднем в I группе $11,1 \pm 0,54$ мм рт. ст. при исходном среднем значении $21,9 \pm 0,4$ мм рт. ст., во II группе - $12,0 \pm 1,0$ мм рт. ст. при исходном $22,0 \pm 1,5$ мм рт.ст. по данным тонометрии по Гольдману.

Таблица 3

Данные СМАД по группам до и через 90 дней после назначения ксалакома (приведены усреднённые значения)

	ЧСС (уд. в мин.)				АД в течение суток (мм. рт. ст.)				АД во время бодрствования (мм. рт. ст.)				АД во время сна (мм. рт. ст.)			
	Днём		Ночью		До		После		До		После		До*		После*	
	До	После	До	После	СА Д	ДА Д	СА Д	ДА Д	СА Д	ДА Д	СА Д	ДА Д	СА Д	ДА Д	СА Д	ДА Д
I группа	74	74	57	68	129	76	130	78	130	79	132	80	114	60	118	67
II группа	85	82	62	70	142	81	140	86	142	90	143	92	126	68	128	70

* - статистически достоверно ($P < 0,05$).

Тонографические показатели гидродинамики в обеих группах также улучшились: увеличился коэффициент лёгкости оттока (C) в I группе в среднем от $0,26 \pm 0,8$ до $0,34 \pm 0,5$ мм³/мин, во II группе - от $0,28 \pm 0,5$ до $0,50 \pm 0,3$ мм³/мин; соответственно уменьшился коэффициент Беккера (КБ) в I группе от $150 \pm 4,8$ до $80 \pm 1,5$ и во II группе - от $120 \pm 0,2$ до $77 \pm 0,8$.

Реографический коэффициент Янтча при переходе на ксалаком увеличился в I группе от $1,7 \pm 0,3$ до $2,4 \pm 0,5\%$ и во II группе - от $1,5 \pm 0,4$ до $2,8 \pm 0,2\%$. Можно предположить, что, соответственно, с уменьшением ВГД и повышением уровня ДАД увеличилось перфузионное давление глаза, что привело к улучшению показателя местной гемодинамики [4, 6].

Результаты гейдельбергской ретинальной томографии (HRT-III) - показали увеличение средней толщины слоя нервных волокон сетчатки в I группе от $0,15 \pm 0,08$ до $0,18 \pm 0,05$ мм и от $0,16 \pm 0,05$ до $0,18 \pm 0,05$ мм во II группе, возможно, из-за декомпрессии сетчатки в результате снижения ВГД.

По результатам этих трёх исследований (тонометрии, реографии и гейдельбергской ретинальной томографии), можно судить о непрямом нейропротекторном действии ксалакома - в результате уменьшения механического и ишемического фактора повреждения нервных волокон сетчатки и ДЗН [7].

В целом, остальные офтальмологические параметры оставались стабильными.

По данным СМАД, отмеченные ранее в I группе у 12 пациентов и во II группе у 5 пациентов, получавших 0,5% тимолол, избыточное снижение АД и брадикардия в ночной период, исчезли при назначении ксалакома, что подтверждается данными СМАД.

За период наблюдения не было выявлено отрицательного влияния препарата "Ксалаком" на параметры системной гемодинамики даже у пациентов со склонностью к ночной артериальной гипотонии и брадикардии.

Заключение

1. По нашим данным, комбинированный препарат "Ксалаком" не оказывает побочного действия на системную гемодинамику.

2. Ксалаком, уменьшая механические и ишемические повреждения, вызванные повышенным ВГД и ночными системными гипотониями, тем самым оказывает не прямое нейропротекторное действие, что способствует сохранению зрительных функций при глаукоме.

3. Механизм гипотензивного действия препарата наиболее эффективен, так как обусловлен, в первую очередь, увеличением оттока водянистой влаги через естественные пути оттока, а также уменьшением продукции внутриглазной жидкости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алябьева Ж.Ю., Егоров Е.А., Тагирова С.Б. Роль сосудистого фактора в патогенезе глаукоматозной оптической нейропатии. // Клиническая офтальмология - том 3, № 2

2. Еричев В.П., Якубова Л.В. Клиническая оценка безопасности долгосрочного применения ксалатана (обзор литературы). // Глаукома, 1, 2004 <http://www.ophtalmology.ru/article/a64>

3. Егорова Т.Е. Отечественный опыт применения препарата "Траватан" в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. // Клиническая офтальмология, - том 6, № 1

4. Кунин В.Д., Свирина Т.А. Гемодинамика глаза у здоровых лиц в зависимости от возраста и уровня артериального давления. // http://www.eyenews.ru/stati_glaukoma_138.htm

5. Нестеров А.П., Алябьева Ж.Ю. Нормотензивная глаукома: современный взгляд на патогенез, диагностику, клинику и лечение. // Глаукома, 2005

6. Петраевский А.В., Гндоян И.А., Мансур И.Д. Состояние перфузии переднего сегмента глаза при первичной открытоугольной глаукоме. // Глаукома 2004, №1

7. Ставицкая Т.В. Прямое и не прямое нейропротекторное действие некоторых гипотензивных препаратов. // Клиническая офтальмология 19/ 11/2003 г, том 4, № 4

8. Anastasios G. P. Konstas, MD, PhD; Kostantinos Boboridis, MD; Despina Tzetzzi, MD; Kostantinos Kallinderis, MD; Jessica N. Jenkins, BS; William C. Stewart, MD. Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. // Arch. Ophthalmol. 2005; 123: 898-902

9. Bchetoille A, Bresson-Dumont H. Diurnal and nocturnal blood pressure drops in patients with focal ischemic glaucoma. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1994 Nov; 32(11):675-679

10. Ciancaglini M, Carpineto P, Costagliola C, Matropasqua L. Perfusion of the optic nerve head and visual field damage in glaucomatous patients. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2001; 39: 549-555

11. Eve J. Higginbotham, MD; Robert Feldman, MD; Michael Stiles, MD; Harvey Dubiner, MD; for the Fixed Combination Investigative Group. Latanoprost and timolol combination therapy vs

monotherapy.// Arch. Ophthalmol. 2002

12. Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma.//Prog. Retin Eye Res. 2002; 21: 359-393

13. Fuchsjager-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. // Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2004; 45: 834-83

14. Hayreh S.S, Zimmerman M.B, Podhajsky P, Alward W.L. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders.// Am. J. Ophthalmol. 1994; 117: 603-624

15. Higginbotham E., Diestelhorst M., Pfeiffer N. et al. The efficacy and safety of unfixed and fixed combinations of latanoprost and other antiglaucoma medications // Surv. Ophthalmol. - 2002. - Vol. 47. - Suppl. 1. - P. 133-140

16. Hughes E, Spry P, Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review.// J. Glaucoma. 2003

17. Jaewan Choi, Jinho Jeong, Hyun-soo Cho, and Michael S. Kook. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma.// Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2006; 47: 831-836

18. Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma.//Prog. Retin Eye Res. 2002; 21: 359-393

Хулоса

БАҲОДИҲИИ БЕХАТАРӢ ВА НАТИҶАБАҲШИИ ИСТИФОДАИ ДОРУИ "КСАЛОКОМ" ДАР МУОЛАҶАИ БЕМОРОНИ ГЛАУКОМАИ ИБТИДОИИ КУШОДАКУНЧ

Ю.С. Астахов, Г.Н. Логинов, Е.Л. Акопов, С.Д. Ғозиев

Дар мақола натоиҷи муоинаи дармонгоҳии 30 нафар беморони синни меҳнатӣ - гирифторони глаукомаи (марвориди) кушодакунчи дараҷаи III, таҳлил карда шудааст.

Муаллифон таъсири доруи "Ксалоком"-ро ба нишондиҳандаҳои асосии фишори дохиличашмӣ, ҳаракати хуни марказӣ ва мавзёи хангоми муолаҷаи беморони глаукомаи ибтидоии кунҷкушода тадқиқ намудаанд. Доруи мачмӯии "Ксалоком" фишори дохиличашмиро ба таври назаррас паст мекунад. Ҳамзамон, нишондиҳандаҳои ҳаракати мавзеи хун беҳтар мегардад ва ба гардиши системавии хун таъсири манфӣ намерасонад.

Summary

THE VALUE OF SAFETY AND EFFECTIVITY OF THE PREPARATE KSALAKOM UNDER TREATMENT OF PATIENTS WITH FIRST OPENANGLE GLAUCOMA

Yu.S. Astahov, G.N. Loginov, E.L. Akopov, S.D. Goziev

In the article the data of out-patient investigation in 30 able-bodied patients with openangle glaucoma III st. were analyzed. The authors investigated the influence of the preparete Ksala-kom on common indexes of intraeye pressure, central and local hemodynamics under treatment of openangle glaucoma. Combined preparete Ksalakom decreased intraeye pressure effectively, and indexes of local hemodynamics improved too. The preparete did not influence on system hemodynamics.